

10 / 599292

# Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/DE05/000539

International filing date: 22 March 2005 (22.03.2005)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: DE  
Number: 10 2004 015 682.4  
Filing date: 26 March 2004 (26.03.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 09 June 2005 (09.06.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland  
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

# BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



DE 05/00539

## Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

Aktenzeichen:

10.2004 015 682.4

Anmeldetag:

26. März 2004

Anmelder/Inhaber:

Bundesrepublik Deutschland, vertr. d. d.  
Bundesministerium f. Wirtschaft und Arbeit, d. vertr.  
d.d. Präsidenten der Physikalisch-Technischen Bundesanstalt, 38116 Braunschweig/DE;  
Charité-Universitätsmedizin Berlin, Gemeinsame  
Einrichtung von Freier Universität Berlin und  
Humboldt-Universität zu Berlin Körperschaft des  
Öffentlichen Rechts, 10117 Berlin/DE.

Bezeichnung:

Verfahren und Gerät zur Detektion eines in den  
Körper eines Lebewesens injizierten Farbstoff-Bolus

IPC:

A 61 B 6/00

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 23. Mai 2005  
Deutsches Patent- und Markenamt  
Der Präsident  
Im Auftrag

Schäfer

5

2

verminderter Durchblutung, beispielsweise infolge eines teilweisen Verschlusses von Arterien, trifft der Bolus langsamer in einem Zielgebiet ein.

Die Standardtechnik zur nicht-invasiven Beurteilung der Durchblutung mit Hilfe eines Kontrastmittel-Bolus ist die Magnet-Resonanz-Bildgebung unter Verwendung von Gd-DTPA (Gadolinium Diethylen Triamin Pentaacetic Acid).

Eine andere bekannte Methode ist die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) unter Verwendung von Radioisotopen.

Diese bekannten Verfahren sind aufgrund der erforderlichen Messvorrichtungen apparativ aufwendig und teuer und können daher nicht zur kontinuierlichen Überwachung von Patienten am Krankenbett, im Operationssaal oder auf der Intensivstation von Kliniken eingesetzt werden.

Es ist bereits untersucht worden, die nicht-invasive Beurteilung der Durchblutung (Perfusion) durch optische Kontrastmittel zu ermöglichen. Ein für den Einsatz am Menschen zugelassener Farbstoff ist beispielsweise Indocyaingrün (ICG). Ein derartiger Farbstoff lässt sich im Gewebe mit Hilfe der diffusen Nahinfrarot-Reflektometrie oder der diffusen Nahinfrarot-Spektroskopie erfassen, sodass der zeitliche Verlauf eines Farbstoff-Bolus in ähnlicher Weise wie mit den oben erwähnten Verfahren verfolgt werden kann. Optische Messverfahren hätten den Vorteil, dass sie mit weniger Aufwand und mit kompakten und transportablen Messvorrichtungen realisierbar sind. Ein besonderer Bedarf besteht für die Ermittlung von Gefäßverschlüssen im Gehirn, sodass untersucht worden ist, ob sich das optische Verfahren am Kopf ausführen lässt. Die Methode der Nahinfrarot-Spektroskopie am Kopf verwendet kontinuierliches Licht, das mit einer Faser bzw. einem Faserbündel zur Kopfoberfläche geführt wird. Die diffuse Reflexion des nahinfraroten Lichts wird im Abstand von einigen Zentimetern (z. B. 3 cm) auf der Kopfoberfläche gemessen. Das detektierte Licht durchläuft verschiedene Schichten, insbesondere Haut und Knochen und wird dabei gestreut und absorbiert. Beim Erwachsenen haben die über der Großhirnrinde liegenden Gewebe-

den Absorptions- und Streueigenschaften des durchstrahlten Gewebes auf-  
geprägt, also nicht nur die durch den Farbstoff-Bolus bedingten Absorptionsände-  
rungen. Das betrifft insbesondere physiologische Einflussgrößen, wie z. B. Herz-  
schlag und Atmung, die damit die Analyse der Signalantwort auf den Bolus er-  
schweren. Darüber hinaus ändert sich die diffuse Reflexion durch den Farbstoff-  
Bolus in der Größenordnung von 10 %. Die Unsicherheiten durch die oben er-  
wähnten physiologischen Einflussgrößen beziehen sich jedoch stets auf die volle  
Größe des Signals, sodass der Dynamikbereich des Nutzsignals erheblich beein-  
trächtigt wird.

10.

Es ist erwogen worden, eine weiterführende Analyse zur tiefen aufgelösten Be-  
stimmung von Absorptionsänderungen durchzuführen. Dies setzt jedoch die  
Kenntnis der Absorptions- und Streukoeffizienten der verschiedenen Gewebetyp-  
en voraus, die jedoch für die Untersuchung am Lebewesen in der Praxis zumin-  
dest teilweise nicht ermittelt werden können.

15

Es besteht somit ein erhebliches Bedürfnis, einen injizierten Farbstoff-Bolus mit  
einem einfachen kompakten und transportablen Gerät zu ermöglichen.

20

Zur Lösung dieser Aufgabe ist erfindungsgemäß ein Verfahren der eingangs er-  
wähnten Art dadurch gekennzeichnet, dass ein fluoreszierender Farbstoff injiziert  
wird, dass eine optisch Anregungsstrahlung in den Körper eingestrahlt wird und  
dass eine zeitliche Reaktion zwischen einer durch die Anregungsstrahlung aus-  
gelösten Fluoreszenzstrahlung und der Anregungsstrahlung gemessen wird.

25

Zur Lösung der genannten Aufgabe ist ferner ein Gerät der eingangs erwähnten  
Art dadurch gekennzeichnet, dass die optische Strahlungsquelle zur Aussendung  
von Pulsen eine Anregungsstrahlung mit einer ersten Frequenz ausgebildet, die  
Detektionsanordnung zur Detektion einer Antwort-Strahlung mit einer von der  
ersten Frequenz verschiedenen zweiten Frequenz ausgelegt und zur Bestimmung  
einer zeitlichen Reaktion zwischen der ausgesandten Anregungsstrahlung und  
wenigstens eines Teils der detektierten Antwortstrahlung eingerichtet ist.

30

schichten einer erhebliche Dicke (ungefähr 1 cm), sodass nur ein kleiner Anteil des eingestrahnten Lichts zum darunter liegenden Kortex gelangt, dessen Perfusion primär von den Interesse ist. Auf diesem Weg ist somit keine Messgröße zu gewinnen, die Informationen ausschließlich über den Kortex enthält.

5

Der beispielsweise verwendbare Farbstoff ICG ist ein „Blood-pool agent“, d. h. der Farbstoff verbleibt im Blut und bindet sich nicht an Gewebe. Seine Konzentration im Körper nimmt in dem Maße wieder ab, wie er über die Leber abgebaut wird. Der Farbstoff wird intravenös injiziert und gelangt über die rechte Herzkammer in den Lungenkreislauf und anschließend über die linke Herzkammer in den Körperkreislauf und somit sowohl in den Kortex als auch in die darüber liegenden (extrazerebralen) Haut- und Knochenschichten. Der Farbstoff-Bolus hat beim Eintreffen im Kopf eine zeitliche Breite von 10 Sekunden. Er trifft im Kortex früher als in den extrazerebralen Schichten ein. Bei intakter Blut-Hirn-Schranke verlässt

10

er den Kortex schnell wieder, während das Auswaschen z. B. in der Haut deutlich langsamer erfolgt. Eine solche Kinetik ist auch von den kernspintomographischen Untersuchungen mit Kontrastmittel (Gd-DTPA) bekannt. Das Eintreffen des Bolus in einem bestimmten Hautareal ist von der lokalen Gefäßverteilung abhängig und damit inhomogen. Wenn das Messsignal erhebliche Signalanteile aus der Haut enthält, kann die Kinetik des Kontrastmittel-Bolus deshalb keine relevante Information über die Durchblutung des Kortex liefern.

15

20

Es sind Verfahren entwickelt und veröffentlicht worden, um einen tiefen aufgelösten Nachweis von Absorptionsänderungen und damit eine Separation von Signalanteilen aus dem Kortex und darüber liegenden Schichten zu erreichen. Hierzu sind auch kurze Laserimpulse verwendet worden, um die diffuse Reflexion zeitaufgelöst zu detektieren. Dabei ist der zeitliche Abstand des Antwortsignals in seiner zeitlichen Verteilung berücksichtigt worden, indem beispielsweise das Integral, ein mittlerer zeitlicher Abstand oder die zeitliche Varianz (Breite der Antwortkurve) ermittelt worden sind. Eine exakte Trennung von Signalanteilen, die aus intra- und extrazerebralen Schichten herrühren, ist auch bei diesen Methoden nicht möglich. Der diffusen Reflexion sind nämlich alle Veränderungen in

25

30

Erfindungsgemäß wird somit eine Fluoreszenzstrahlung detektiert, die durch eine vorzugsweise gepulste Anregungsstrahlung in dem Farbstoff-Bolus aufgrund seiner fluoreszierenden Eigenschaft generiert wird. Gemessen wird dabei ein zeitlich aufgelöstes Antwortsignal, wobei mindestens der zeitliche Abstand eines Teils des Antwortsignals von dem auslösenden Anregungspuls als Maß für die Laufzeit des Fluoreszenzsignals durch die Gewebeschichten bestimmt wird. Die gepulste Anregungsstrahlung hat vorzugsweise eine Pulsdauer von einigen Pikosekunden (ps). Die Zeitauflösung des generierten Fluoreszenzsignals liegt vorzugsweise im Nanoskundenbereich.

Die Detektion der Fluoreszenzstrahlung hat den Vorteil, dass sie spezifisch für den injizierten Farbstoff ist, also nur dann vorhanden ist, wenn sich der injizierte Farbstoff in dem durchstrahlten Gewebe befindet. Für die Fluoreszenzstrahlung treten daher prinzipiell andere Signalverläufe auf als bei der diffusen Reflexion.

Darüber hinaus entstehen für die zeitlichen Abstände des Fluoreszenzlichts von dem generierenden Anregungspuls (entsprechend der Laufzeit der Fluoreszenzphotonen durch den das Gewebe) Besonderheiten auf, die es ermöglichen, zwischen Intrazerebralen und extrazerebralen Bolus-Antworten zu differenzieren. So nimmt beispielsweise die mittlere Laufzeit des Fluoreszenzlichts zu Beginn des

Farbstoff-Bolus zu, um danach deutlich abzufallen. Ein derartiges Verhalten zeigt reflektiertes Licht nicht. Darüber hinaus kann die Fluoreszenzintensität auch über einen deutlich größeren Dynamikbereich als die diffuse Reflexion verfolgt werden, da die Fluoreszenzintensität keinem notwendigerweise bestehenden Untergrundsignal überlagert ist. Erfindungsgemäß wird ein Farbstoff verwendet, der unspezifisch ist, also nicht an spezielle Zellen bindet, wie dies bei beispielsweise an bestimmte Krebszellen bindenden Fluoreszenzmarkern der Fall ist. Der verwendete Farbstoff ist vorzugsweise ein Blood-pool agent.

Grundsätzlich ist für Gewebeuntersuchungen der Einsatz fluoreszierender Farbstoffe bereits bekannt. Hier von unterscheidet sich die vorliegende Erfindung durch die zeitlich aufgelöste Ermittlung der Fluoreszenzantwort auf einen Anre-

gungspuls mit den Besonderheiten, die sich aus dem Verlauf der Detektion des Farbstoff-Bolus ergeben.

Die Erfindung lässt sich nicht nur für die, allerdings eine hohe Relevanz aufwei-  
5 sende, Untersuchung im Hirnbereich verwenden, sondern auch für die Beurteil-  
ung der Perfusion anderer, unterhalb der Körperoberfläche liegende Organe, Ins-  
besondere auch der Lunge.

Die Erfindung ermöglicht zahlreiche weitere Bestimmungen, wie beispielsweise  
10 der Dicke der extrazerebralen Gewebeschicht und der Permeabilität der Blut-Hirn-  
Schranke anhand einer Analyse der Kinetik des Auswaschens des Farbstoffes.

Sofern erforderlich, kann die Erfindung mit mehreren Sende- und Empfangsopto-  
den verfeinert werden, wobei die mehreren Optoden auch in unterschiedlichen  
15 Abständen angeordnet sein können.

Die Messung der zeitlichen Reaktion bzw. des zeitlichen Verlaufs der Fluores-  
zenzantwort kann auch durch Verwendung von hochfrequent moduliertem Licht  
20 erfolgen, wenn im Antwortsignal der Modulationsgrad und die Phase bestimmt  
werden.

Eine Verfeinerung der Fluoreszenzmessung kann dadurch erfolgen, dass das Fluo-  
reszenzsignal spektral analysiert wird. Spezielle Farbstoffe verändern ihre Fluo-  
reszenzfrequenz wenn sie am Blut angelagert werden. Doch die Feststellung der  
25 dadurch bewirkten Frequenzänderung kann daher auf die Herkunft der Fluores-  
zenzstrahlung aus am Blut angelagertem Farbstoff geschlossen werden.

Besonders zweckmäßig ist es, die erfindungsgemäße Messung der Fluoreszenz-  
antwort mit einer an sich bekannten Messung der diffusen Reflexion der Anre-  
gungsstrahlung zu kombinieren. Mit den daraus bei Anwendung bekannte Aus-  
wertungsmethoden erhältlichen Informationen können die aus der erfindungsge-  
30 mäßigen Messung der Fluoreszenzantwort ermittelten Informationen ergänzt und  
verifiziert werden.

Die Erfindung soll im Folgenden anhand eines in der Zeichnung dargestellten Ausführungsbeispiels näher erläutert werden. Es zeigen:

- Figur 1 eine schematische Darstellung eines Ausführungsbeispiels eines erfindungsgemäßen Geräts
- Figur 2 eine Kurvendarstellung für das Spektrum der Anregungswellenlängen und Emissionswellenlängen für den Farbstoff ICG
- Figur 3 eine Darstellung der mittleren Photonen-Flugzeit der Fluoreszenzphotonen und der reflektierten Photonen beim Durchwandern des Farbstoff-Bolus
- Figur 4 eine Darstellung der Änderung der Varianz der detektierten Flugzeit für die Fluoreszenzphotonen und die reflektierten Photonen.

Figur 1 zeigt einen Halbleiterlaser 1, der Lichtpulse mit einer Breite im Pikosekundenbereich und einer Wellenlänge von 780 nm aussendet. Der Ausgangsstrahl wird mit einer Linse 2 in einen Lichtleiter 3 eingekoppelt und auf einen zu untersuchenden Körper 4 eines Lebewesens gerichtet. Der Lichtleiter 3 endet in einer Halterung 5, die auch ein Detektions-Lichtleiterbündel 6 aufnimmt. Die Lichtleiter 3, 6 können durch die Halterung 5 mit der Haut des zu untersuchenden Körpers 4 in Kontakt gebracht werden und stehen zweckmäßigerweise senkrecht auf der Hautoberfläche.

Das Lichtleiterbündel 6 teilt sich auf in einen ersten Detektions-Lichtleiter 6' und einen zweiten Detektions-Lichtleiter 6''.

Der erste Detektions-Lichtleiter 6' ist mit einem Hochpassfilter 7 versehen, mit dem die Wellenlänge des Halbleiterlasers 1 unterdrückbar ist.



Der zweite Detektor-Lichtleiter 6'' weist ein Abschwächungsfilter 8 auf. An beide Detektor-Lichtleiter 6', 6'' ist jeweils ein Detektor 9, 10 in Form eines Fotovervielfachers angeschlossen, die beide durch eine Hochspannungsquelle 11 mit der erforderlichen Hochspannung versorgt werden. Die Fotovervielfacher können  
5 einzelne Photonenpulse detektieren. Ihre Ausgänge sind an eine Zähl Elektronik 13 angeschlossen, die durch einen vom Halbleiterlaser 1 ausgesandten Impuls über Starteingänge 12 gestartet wird, um den zeitlichen Abstand der in den Detektoren 9, 10 detektierten Photonen von dem Anregungsimpuls des Halbleiterlasers 1 zu bestimmen. Die so ermittelten Photonenlaufzeiten gelangen in einen  
10 Rechner 14, der in Form eines Personal Computers ausgebildet sein kann.

Das in Figur 1 dargestellte Gerät wird zur Detektion einer injizierten Farbstoff-Bolus verwendet. Der Farbstoff-Bolus wird beispielsweise in die Armbeugen-Vene injiziert. Als geeigneter fluoreszierender Farbstoff kommt Indocyaningrün (ICG) in  
15 Betracht.

Figur 2 zeigt das Anregungsspektrum für ICG, dessen Maximum bei etwa 780 nm liegt. Figur 2 lässt ferner das Emissionsspektrum von ICG erkennen, dessen Maximum bei etwa 810 nm liegt.  
20

Die verwendete Anregungswellenlänge von 780 nm liegt somit im Anregungsmaximum von ICG. Die Messungen der Fluoreszenzstrahlung sind mit einem Filter 7 durchgeführt worden, dessen Durchlasswert bei etwa 820 nm beginnt, um einen sicheren Abstand zur Anregungsstrahlung zu gewährleisten.  
25

Der Aufbau in Figur 2 verdeutlicht, dass neben der Fluoreszenzmessung im Detektor 9 auch eine Reflexionsmessung im Detektor 10 durchgeführt wird. In beiden Fällen werden die Photonen-Flugzeiten gemessen, also der zeitliche Abstand zwischen dem ausgesandten Anregungsimpuls des Halbleiterlasers 1 und  
30 in den Detektoren 9, 10 detektierten Antwortphotonen.

Figur 3 zeigt die gemessene mittlere Flugzeit für die Fluoreszenzphotonen und die Photonen des reflektierten Lichtes beim Durchlaufen des Farbstoff-Bolus, der die Großhirnrinde nach etwa 60 Sekunden nach der Injektion durchläuft.

5 Figur 3 lässt erkennen, dass zu Beginn der Detektion des Farbstoff-Bolus die Laufzeit der Fluoreszenzphotonen signifikant ansteigt und nach dem Ende des Farbstoff-Bolus, der eine Breite von etwa 10 Sekunden aufweist, stark abfällt, um dann durch Eintreten des Farbstoffs in extrazerebrale Schichten wieder anzu-

10

steigen. Demgegenüber zeigt die Messung des reflektierten Lichtes beim Durchtreten des Farbstoff-Bolus lediglich eine Verminderung der Laufzeit, die danach langsam wieder ansteigt. Die Kurven lassen erkennen, dass die Messung nur der reflektierten Photonen keine eindeutige Lokalisation der Breite des Bolus ermöglicht, da

15

Effekte des extrazerebralen Gewebes sofort überlagert werden.

Figur 4 lässt ferner erkennen, dass die Varianz, also die Abweichungen der Messungen der Flugzeit beim Durchtritt des Bolus für die Fluoreszenzphotonen signifikant abnimmt, während ein derartiger Effekt für das reflektierte Licht praktisch

20

nicht zu beobachten ist.

Bereits an diesen Beispielen ist erkennbar, dass sich die Fluoreszenzphotonen beim Durchwandern des Farbstoff-Bolus deutlich anders verhalten als das reflektierte Licht, und daher eine bessere Differenzierung, beispielsweise zwischen intrazerebralen und extrazerebralen Effekten, ermöglicht.

25

LI/ho

**GRAMM, LINS & PARTNER**  
**Patent- und Rechtsanwaltssozietät**  
 Gesellschaft bürgerlichen Rechts

GRAMM, LINS & PARTNER GbR, Theodor-Heuss-Str. 1, D-38122 Braunschweig

Bundesrepublik Deutschland, vertr.  
 durch das Bundesministerium für Wirt-  
 schaft und Arbeit, dieses vortr. durch den Präsidenten  
 der Physikalisch-Technischen Bundesanstalt  
 Bundesallee 100  
 38110 Braunschweig

Charité - Universitätsmedizin Berlin  
 Gemeinsame Einrichtung von Freier Universität Berlin  
 und Humboldt-Universität zu Berlin  
 Körperschaft des Öffentlichen Rechts  
 Schumannstraße 20/21  
 10117 Berlin

Unser Zeichen/Our ref.:  
 0454-060 DE-1

**Braunschweig:**

Patentanwalt Prof. Dipl.-Ing. Werner Gramm \*\*  
 Patentanwalt Dipl.-Phys. Dr. jur. Edgar Lins \*\*  
 Rechtsanwalt Hanns-Peter Schrammek \*  
 Patentanwalt Dipl.-Ing. Thorsten Rehmann \*\*  
 Rechtsanwalt Christian S. Drzymalla \*  
 Patentanwalt Dipl.-Ing. Hans Joachim Gerstein \*\*  
 Rechtsanwalt Dr. Stefan Risthaus  
 Patentanwalt Dipl.-Ing. Kai Stornebel \*\*

**Hannover:**

Patentanwältin Dipl.-Chem. Dr. Martina Läufer \*\*  
 Patentanwalt Dipl.-Biochem. Dr. Rolf Kröncke \*\*

\* European Patent Attorney  
 \* European Trademark Attorney  
 \*\* zugelassen beim LG u. OLG Braunschweig

Datum/Date  
 26. März 2004

**Patentansprüche**

1. Verfahren zur Detektion eines in den Körper eines Lebewesen injizierten Farbstoff-Bolus durch Eintrahlung optischer Strahlung in den Körper (4) und Detektion einer auf der Körperoberfläche auftretenden Antwort-Strahlung, dadurch gekennzeichnet, dass ein fluoreszierender Farbstoff injiziert wird, dass eine optisch Anregungsstrahlung in den Körper eingestrahlt wird und dass eine zeitliche Reaktion zwischen einer durch die Anregungsstrahlung ausgelösten Fluoreszenzstrahlung und der Anregungsstrahlung gemessen wird.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Anregungsstrahlung als ein kurzer Puls ausgesandt wird.
3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass ein zeitlicher Verlauf der durch die Anregungsstrahlung ausgelösten Fluoreszenzstrahlung bestimmt wird.

Antwort bitte nach / please reply to:

**Hannover:**

Fründellen 13  
 D-30173 Hannover  
 Bundesrepublik Deutschland  
 Telefon 0511 / 988 75 07  
 Telefax 0511 / 988 75 09

**Braunschweig:**

Theodor-Heuss-Straße 1  
 D-38122 Braunschweig  
 Bundesrepublik Deutschland  
 Telefon 0531 / 28 14 0 - 0  
 Telefax 0531 / 28 14 0 - 28

4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass zur Detektion der Fluoreszenzstrahlung die Frequenz der Anregungsstrahlung durch eine Filterung abgeblockt wird.
5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass gleichzeitig und parallel eine Detektion der reflektierten Anregungsstrahlung vorgenommen wird.
6. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass die Detektion der reflektierten Anregungsstrahlung ebenfalls zeitaufgelöst vorgenommen wird.
7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass die detektierte Fluoreszenzstrahlung durch eine Bestimmung der Verteilung der gemessenen zeitlichen Reaktion ausgewertet wird.
8. Verfahren nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass ein Anstieg der Verteilung als Indikator für den Beginn des Farbstoff-Bolus verwendet wird.
9. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass die Einstrahlung der Anregungsstrahlung in den Körper (4) am Kopf zur Untersuchung des Hirns vorgenommen wird.
10. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass die Einstrahlung der Anregungsstrahlung in den Körper (4) im Bereich der Lunge vorgenommen wird.
11. Gerät zur Detektion eines in dem Körper (4) eines Lebewesens injizierten Farbstoff-Bolus mit einer optischen Strahlungsquelle (1) zur Einstrahlung einer optischen Strahlung in den Körper (4) und mit einer Detektionsanordnung (6-16) zur Detektion einer aus dem Körper (4) austretenden Antwort-

Strahlung, dadurch gekennzeichnet, dass die optische Strahlungsquelle (1) zur Aussendung einer Anregungsstrahlung mit einer ersten Frequenz und die Detektionsanordnung zur Detektion einer Antwort-Strahlung mit einer von der ersten Frequenz verschiedenen zweiten Frequenz und zur Bestimmung einer zeitlichen Reaktion zwischen der ausgesandten Anregungsstrahlung und wenigstens eines Teils der detektierten Antwort-Strahlung ausgebildet ist.

5

10

12. Gerät nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, dass die optische Strahlungsquelle (1) im Pulsbetrieb arbeitet.

15

13. Gerät nach Anspruch 11 oder 12, dadurch gekennzeichnet, dass die Detektionsanordnung (6-14) zur Detektion eines zeitlichen Verlaufs der durch einen Puls der Anregungsstrahlung ausgelösten Fluoreszenzstrahlung eingerichtet ist.

20

14. Gerät nach einem der Ansprüche 11 bis 12, dadurch gekennzeichnet, dass die Detektionsanordnung (6-14) ein optischer Filter (7) zum Abblocken der Anregungsstrahlung aufweist.

15. Gerät nach einem der Ansprüche 11 bis 14, dadurch gekennzeichnet, dass die Detektionsanordnung (6-14) einen zusätzlichen Detektorzweig (6'', 8, 10) zur Detektion reflektierter Anregungsstrahlung aufweist.

25

16. Gerät nach einem der Ansprüche 11 bis 15, dadurch gekennzeichnet, dass die Detektionsanordnung (6-14) eine Auswertungseinrichtung (14) für zeitliche Änderungen der gemessenen zeitlichen Reaktion aufweist.

GRAMM, LINS &amp; PARTNER GbR

30 Li/ho

### Zusammenfassung

Perfusionsbestimmungen am Körper eines Lebewesens sind durch Detektion eines in den Körper injizierten Farbstoff-Bolus möglich, indem optische Strahlung in den Körper eingestrahlt und auf der Körperoberfläche auftretende Antwort-Strahlung detektiert wird. Um dies zuverlässig und mit einem einfachen kompakten und transportablen Gerät zu ermöglichen, ist erfindungsgemäß vorgesehen, dass ein fluoreszierender Farbstoff injiziert wird, dass eine optische Anregungsstrahlung in den Körper eingestrahlt wird und dass eine zeitliche Reaktion zwischen einer durch die Anregungsstrahlung ausgelösten Fluoreszenzstrahlung und der Anregungsstrahlung gemessen wird.

(Figur 1):

15 Li/ho



**GRAMM, LINS & PARTNER**  
**Patent- und Rechtsanwaltssozietät**  
 Gesellschaft bürgerlichen Rechts

GRAMM, LINS & PARTNER GbR, Theodor-Heuss-Str. 1, D-38122 Braunschweig

Bundesrepublik Deutschland, vertr.  
 durch das Bundesministerium für Wirt-  
 schaft und Arbeit, dieses vertr. durch den Präsidenten  
 der Physikalisch-Technischen Bundesanstalt  
 Bundesallee 100  
 38116 Braunschweig

Charité – Universitätsmedizin Berlin  
 Gemeinsame Einrichtung von Freier Universität Berlin  
 und Humboldt-Universität zu Berlin  
 Körperschaft des Öffentlichen Rechts  
 Schumannstraße 20/21  
 10117 Berlin

Unser Zeichen/Our ref.:  
 0454-060 DE-1

Datum/Date  
 26. März 2004

**Braunschweig:**

Patentanwalt Prof. Dipl.-Ing. Werner Gramm \*\*  
 Patentanwalt Dipl.-Phys. Dr. jur. Edgar Lins \*\*  
 Rechtsanwalt Hanns-Peter Schrammek \*  
 Patentanwalt Dipl.-Ing. Thorsten Rehmann \*\*  
 Rechtsanwalt Christian S. Drymalla \*  
 Patentanwalt Dipl.-Ing. Hans Joachim Gerstein \*\*  
 Rechtsanwalt Dr. Stefan Risthaus  
 Patentanwalt Dipl.-Ing. Kai Stornebel \*\*

**Hannover:**

Patentanwältin Dipl.-Chem. Dr. Martina Läufer \*\*  
 Patentanwalt Dipl.-Biochem. Dr. Rolf Kröncke \*\*

\* European Patent Attorney  
 \* European Trademark Attorney  
 \*\* zugelassen beim LG u. OLG Braunschweig

**Verfahren und Gerät zur Detektion eines in den Körper eines Lebewesens injizierten Farbstoff-Bolus**

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Detektion eines in den Körper eines Lebewesens injizierten Farbstoff-Bolus durch Einstrahlung optischer Strahlung in den Körper und Detektion einer auf der Körperoberfläche auftretenden Antwort-Strahlung.

Die Erfindung betrifft ferner ein Gerät zur Detektion eines in den Körper eines Lebewesens injizierten Farbstoff-Bolus mit einer optischen Strahlungsquelle zur Einstrahlung einer optischen Strahlung in den Körper und mit einer Detektionsanordnung zur Detektion einer aus dem Körper austretenden Antwort-Strahlung.

Es ist bekannt, die Durchblutung von Geweben mittels eines Kontrastmittel-Bolus zu untersuchen. Hierbei wird das Kontrastmittel innerhalb einer kurzen Zeit injiziert und der zeitliche Verlauf des Kontrastmittels durch den Körper verfolgt. Bei

Antwort bitte nach / please reply to:

**Hannover:**

Fraundallee 13  
 D-30173 Hannover  
 Bundesrepublik Deutschland  
 Telefon 0511 / 988 75 07  
 Telefax 0511 / 988 75 09

**Braunschweig:**

Theodor-Heuss-Straße 1  
 D-38122 Braunschweig  
 Bundesrepublik Deutschland  
 Telefon 0531 / 28 14 0 - 0  
 Telefax 0531 / 28 14 0 - 28



16

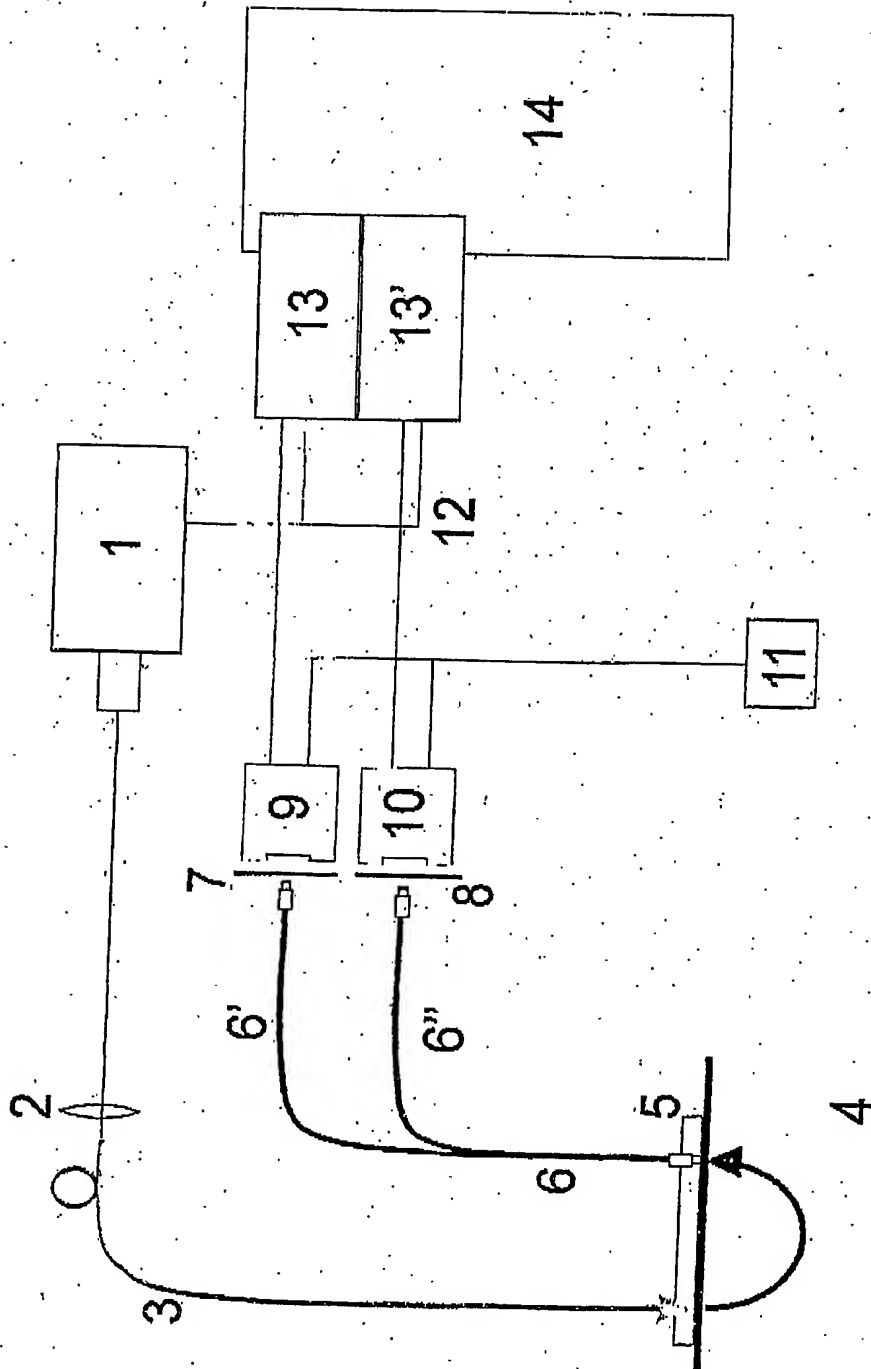


Fig. 1



✓

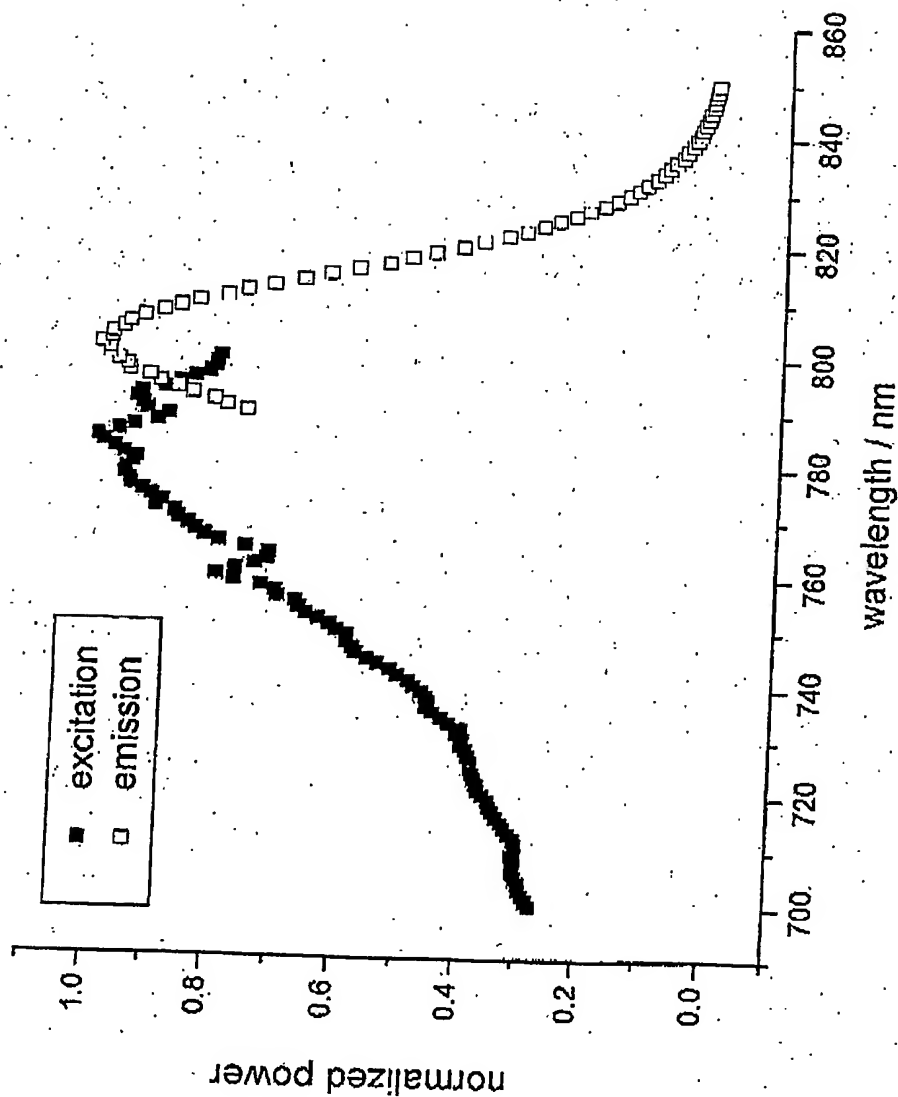


Fig. 2

Fig. 3

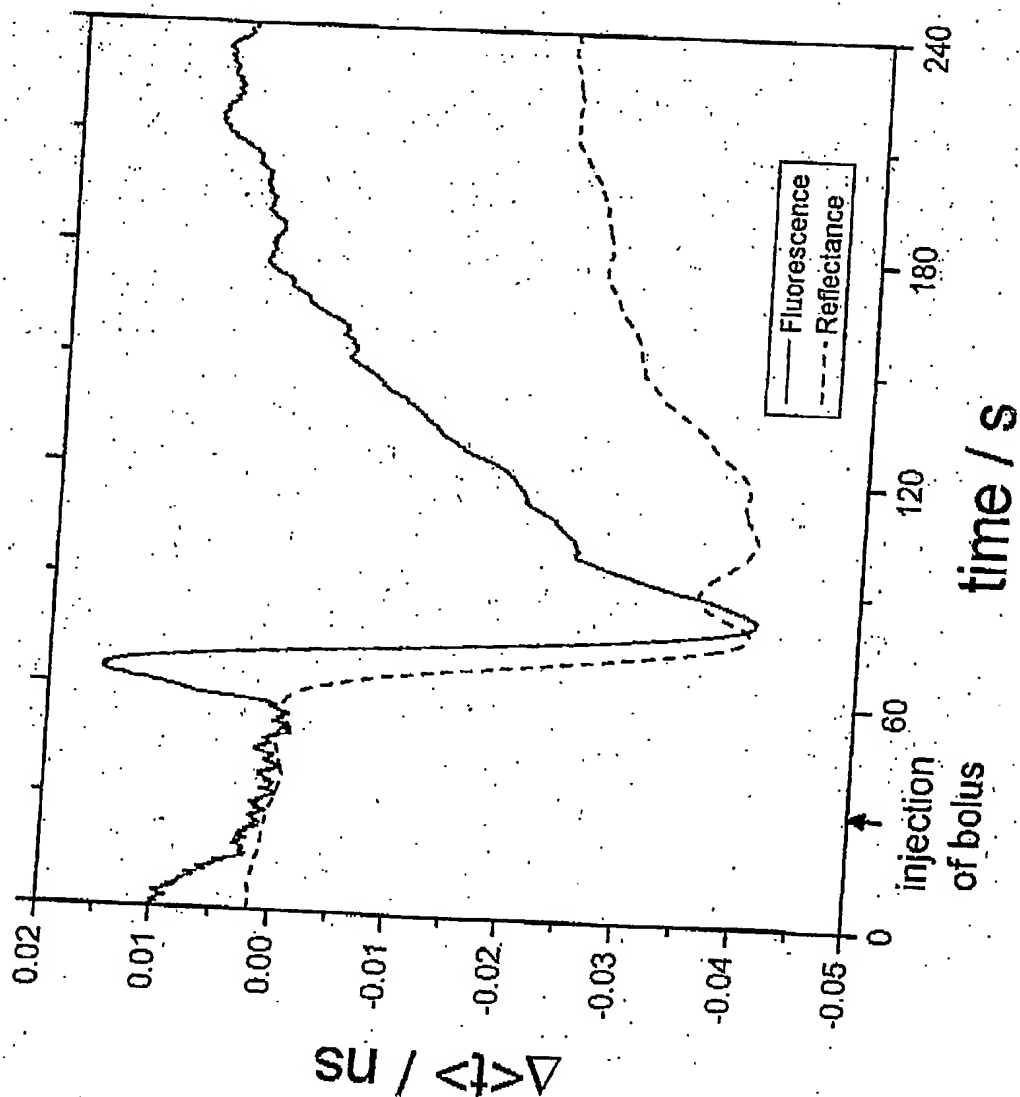


Fig. 4

